

4/18/05

511,274

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003年10月30日 (30.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/089005 A1

(51) 国際特許分類7: A61K 45/00, 31/27, 31/695, A61P 9/00, 9/10, 9/14, 43/00 (KAGECHIKA,Hiroyuki) [JP/JP]; 〒178-0062 東京都練馬区 大泉町 2-3 9-6 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/05084 (74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS & CO.); 〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目8番7号京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2003年4月22日 (22.04.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語 (81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ: 特願2002-118729 2002年4月22日 (22.04.2002) JP (84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 財団法人乙卯研究所 (RESERACH FOUNDATION ITSUU LABORATORY) [JP/JP]; 〒158-0094 東京都世田谷区玉川2丁目28番10号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 永井 良三 (NAGAI,Ryozo) [JP/JP]; 〒113-0033 東京都文京区本郷2-3 2-2-1 204 Tokyo (JP). 新藤 隆行 (SHINDO,Takayuki) [JP/JP]; 〒113-0031 東京都文京区根津2-4-5-1 06 Tokyo (JP). 真鍋 一郎 (MANABE,Ichiro) [JP/JP]; 〒110-0008 東京都台東区池之端4-1 5-8-2 02 Tokyo (JP). 首藤 紘一 (SHUDO,Koichi) [JP/JP]; 〒168-0073 東京都杉並区下高井戸5-9-1 8 Tokyo (JP). 影近 弘之

添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: DRUGS FOR TREATING VASCULAR DISEASES

(54) 発明の名称: 血管性疾患の治療のための医薬

A1

(57) Abstract: A drug for preventing and/or treating vascular diseases such as angiostenosis and/or reocclusion following percutaneous coronary angioplasty with the use of an intravascular stent, containing as the active ingredient a substance which is selected from a group consisting of retinoids and substances controlling retinoids' functions such as 4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)carbamoyl]benzoic acid or 4-[[3,5-bis(trimethylsilyl)phenyl]carbonyl]amino]benzoic acid, substantially has no effect of inhibiting the growth of vascular endothelial cells but substantially shows an effect of inhibiting the growth of vascular smooth muscle cells.

(57) 要約: 例えは血管内ステントを用いた経皮的冠状動脈血管形成術後の血管再狭窄及び/又は再閉塞などの血管性疾患の予防及び/又は治療のための医薬であって、例えは4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレンイル)カルバモイル]安息香酸または4-[[3,5-ビス(トリメチルシリル)フェニル]カルボニル]アミノ]安息香酸などのレチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれ、かつ血管内皮細胞に対しては実質的に増殖抑制作用を有さず、血管平滑筋細胞に対しては実質的に増殖抑制作用を有する物質を有効成分として含む医薬。

WO 03/089005 A1

明細書

血管性疾患の治療のための医薬

技術分野

本発明は血管性疾患や心肥大症の予防及び／又は治療のための医薬に関する。

背景技術

動脈硬化症などの血管性疾患や心肥大症の治療には血圧降下剤、抗高脂血剤、酸化防止剤などさまざまな薬剤が用いられているが、いずれも対症療法としての域を出ず、決して満足な治療結果が得られていないのが現状である。また、狭心症などにおいて狭窄した血管の疎通及び再建を可能にする経皮的冠状動脈血管形成術（「P T C A」：Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty）が開発され、バルーンカテーテルによる拡張及びステントの留置による治療が行われているが、バルーンによる拡張やステント留置時に惹起される血管障害やその後の平滑筋増殖により再狭窄や再閉塞が生じることが問題となっている。その治療のために薬剤を放出する機能を持ったステントが提案されているが、有効性や毒性に問題を残している。

一方、レチノイン酸などのレチノイドをアテローム性動脈硬化症の治療に用いることの可能性については Sporn らの報告がある (The American Journal of Medicine, 70, pp. 1231-1236, 1981; 特に p. 1234 右欄 3-16 行)。また、血管平滑筋に対するレチノイドの作用については Miano らの総説 (Circulation Research, pp. 355-362, 2000) 及び Neuville らの報告 (Arterioscler Tromb. Vasc. Biol., 1430-1436, 1999; 特に Figure 6 など) がある。

発明の開示

本発明の課題は、血管性疾患又は心肥大症の予防及び／又は治療のための医薬、

特に動脈硬化症、脳血管障害、血管内の物理的損傷に起因する血管疾患、及び心肥大症の予防及び／又は治療のための医薬を提供することにある。本発明者らは上記の課題を解決すべく銳意研究を行った結果、4-[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]安息香酸などのレチノイドが血管内皮細胞に対しては実質的に増殖抑制作用を有さず、かつ血管平滑筋細胞に対しては実質的に増殖抑制作用を有していること、及び該物質が傷害血管の新生内膜に対して優れた増殖抑制作用を有しており、かつ肉芽形成を顕著に抑制することを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

すなわち、本発明は、血管性疾患の予防及び／又は治療のための医薬であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれ、かつ血管内皮細胞に対しては実質的に増殖抑制作用を有さず、血管平滑筋細胞に対しては実質的に増殖抑制作用を有する物質を有効成分として含む医薬を提供するものである。

この発明の好ましい態様によれば、血管性疾患が動脈硬化症、脳血管障害、及び血管内の物理的損傷に起因する血管疾患からなる群から選ばれる上記の医薬；血管内の物理的損傷に起因する血管疾患が血管内ステントを用いた経皮的冠状動脈血管形成術後の血管再狭窄及び／又は再閉塞である上記の医薬；血中に徐放可能な形態で血管内ステント又はバルーンカテーテルに含有される上記の医薬；及び有効成分である物質が4-[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]安息香酸若しくはその塩、または4-[[3, 5-ビス(トリメチルシリル)フェニル]カルボニル]アミノ]安息香酸若しくはその塩である上記の医薬が提供される。

また、別の観点からは、血管内の物理的傷害に起因する肉芽形成の抑制のための医薬であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬が本発明により提供される。この発明の好ましい態様によれば、上記物質が傷害血管の新生内膜に対して実質的に増殖抑制作用を有する上記医薬が提供される。また、血管内の物理的傷害における新生内膜の増

殖抑制のための医薬であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬が本発明により提供される。さらに、心肥大症の予防及び／又は治療のための医薬であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬、及び心肥大症における心筋纖維化の抑制のための医薬であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬が本発明により提供される。これらの発明の好ましい態様として、有効成分である物質が4-[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレンイル)カルバモイル]安息香酸若しくはその塩、または4-[[3, 5-ビス(トリメチルシリル)フェニル]カルボニル]アミノ]安息香酸若しくはその塩である上記の医薬が提供される。

さらに別の観点からは、血管性疾患の予防及び／又は治療方法であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれ、かつ血管内皮細胞に対しては実質的に増殖抑制作用を有さず、血管平滑筋細胞に対しては実質的に増殖抑制作用を有する物質の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；血管内の物理的傷害に起因する肉芽形成の抑制方法であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；血管内の物理的傷害における新生内膜の増殖抑制方法であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

また、心肥大症の予防及び／又は治療方法であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれる物質の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する方法；心肥大症に伴う纖維化の抑制方法であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が本発明により提供される。

さらに、上記の医薬を血中に徐放可能な形態で含有する血管内ステント又は血

管内バルーンカテーテルも本発明により提供される。

図面の簡単な説明

第1図は、本発明の医薬(Am80)のステント後の再狭窄抑制効果を示した図である。

発明を実施するための最良の形態

本発明の医薬の有効成分としては、レチノイン酸及びレチノイン酸様の生物活性を有する化合物（これらは「レチノイド」と総称されている）を用いることができる。レチノイン酸としては、例えば、オール・トランス(all-trans)・レチノイン酸を用いることができる。また、これまでに合成された種々のビタミンA誘導体、例えば、特開昭61-22047号公報や特開昭61-76440号公報記載の安息香酸誘導体、及びジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry, 1988, Vol. 31, No. 11, p. 2182)に記載の化合物などを本発明の医薬の有効成分として用いることが可能である。

より具体的には、4-[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]安息香酸（以下、この物質を本明細書において「Am 80」と呼ぶ。）、4-[[[3, 5-ビス(トリメチルシリル)フェニル]カルボニル]アミノ]安息香酸(Tac 101)、4-[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルボキサミド]安息香酸(Am 580)、6-[1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-2-ナフタレニル)シクロプロピル]ピリジン-3-カルボン酸(LG 268)、5-[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルボキサミド]トロポロン(Tp 80)などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。これらのうちAm 80及びTac 101が好ましく、特に好ましいのはAm 80である。

レチノイド作用調節剤としては、4-[5H-2, 3-(2, 5-ジメチル-2,

5-ヘキサノ)-5-メチルジベンゾ[b, e][1, 4]ジアゼピン-11-イル]安息香酸 (HX 600) や4-[1, 3-ジヒドロ-7, 8-(2, 5-ジメチル-2, 5-ヘキサノ)-2-オキソ-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-5-イル]安息香酸などのベンゾジアゼピン誘導体が知られている (PCT/JP96/2709, 国際公開 W097/11061)。これらの化合物は、それ自体はレチノイド作用を有しないか、あるいはそのレチノイド作用が微弱であるにもかかわらず、レチノイン酸などのレチノイドの作用を顕著に増強する作用を有している。レチノイド作用増強性の化合物の評価方法については国際公開 W097/11061 (PCT/JP96/2709) に記載がある。

また、レチノイド作用調節剤として、レチノイドに対して拮抗的に作用し、上記レチノイドの代表的な作用を減弱する化合物の存在も知られている (Eyrolles, L., et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, 37(10), pp. 1508-1517, 1994)。この刊行物には、例えば、4-(5H-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-5, 7, 7, 10, 10-ペンタメチルベンゾ[e]ナフト[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-13-イル)安息香酸 (LE 135) などの化合物がレチノイドのアンタゴニストとして作用することが開示されている。また、レチノイド作用調節剤として4-(13H-10, 11, 12, 13-テトラヒドロ-10, 10, 13, 13, 15-ペンタメチルジナフト[2, 3-b][1, 2-e][1, 4]ジアゼピン-7-イル)安息香酸などの化合物も知られている (特願平7-255912号明細書)。レチノイドに対して拮抗的に作用する化合物の評価方法については上記 Eyrolles らの文献及び特願平7-255912号明細書に記載がある。

本発明の医薬の有効成分としては、それ自体がレチノイドの作用を有する物質を好ましく用いることができるが、HX 600 又は LG 268 などは内生レチノイドや薬理的に投与されたレチノイドの作用の増強させるので、これらの物質も本発明の医薬の有効成分として好ましく用いることができる。また、レチノイドの生体内での作用を調節する目的でレチノイドに対して拮抗作用を有する化合物を組み合わせて用いることも可能である。本発明に医薬の有効成分としては 2 種

以上の物質を組み合わせて用いてもよい。上記に例示した物質は本発明の医薬の有効成分として好ましく用いることができるが、本発明の医薬の有効成分はこれらに限定されることはない。

本発明の医薬の有効成分としては、生理学的に許容される酸付加塩または塩基付加塩を用いてもよい。酸付加塩としては、塩酸塩若しくは臭化水素酸塩などの鉱酸塩、又はp-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、シュウ酸塩、若しくは酒石酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。塩基付加塩としてはナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、若しくはカルシウム塩などの金属塩、アンモニウム塩、又はトリエチルアミン塩若しくはエタノールアミン塩などの有機アミン塩などを挙げることができる。もっとも、塩の形態は上記に例示したものに限定されることはない。

また、本発明の医薬の有効成分が置換基の種類に応じて1個または2個以上の不斉炭素を有する場合には、このような不斉炭素に基づく純粋な形態の光学異性体やジアステレオ異性体などの立体異性体のほか、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などを本発明の医薬の有効成分として用いてもよい。さらに、遊離化合物又は塩の形態の化合物の任意の水和物又は溶媒和物を本発明の医薬の有効成分として用いてもよい。

本発明の医薬は、血管性疾患の予防及び／又は治療のために用いることができる。血管性疾患の種類は特に限定されないが、例えば、動脈硬化症、脳血管硬化症などの脳血管障害、及び血管内の物理的損傷に起因する血管疾患などを挙げができる。このような目的で本発明の医薬を用いる場合、有効成分であるレチノイド及びレチノイド作用調節剤としては、かつ血管内皮細胞に対しては実質的に増殖抑制作用を有さず、血管平滑筋細胞に対しては実質的に増殖抑制作用を有する物質であることが好ましい。また、さらに分化修飾作用を有する物質であることも好ましい。このような性質を有する特に好ましいレチノイドの代表例はAm 80である。ある物質が「血管内皮細胞に対しては実質的に増殖抑制作用を有さず、血管平滑筋細胞に対しては実質的に増殖抑制作用を有する」か否かは、

例えば例1に示したような方法により当業者が薬理学的に確認できる。

本発明の医薬の好ましい適用対象として、種々の原因により生じる動脈硬化症のほか、血管内ステントや血管内バルーンカテーテルを用いた経皮的冠状動脈血管形成術後の血管再狭窄又は再閉塞を挙げることができる。本発明の医薬を上記の目的で用いる場合、有効成分である物質は、血管内の物理的傷害に起因する肉芽形成の抑制作用を有しており、かつ傷害血管の新生内膜に対して実質的に増殖抑制作用を有することが好ましい。このような性質を有する特に好ましいレチノイドの代表例はAm 80である。

また、本発明の医薬は心肥大症の予防及び／又は治療のために用いることができる。本発明の医薬は心肥大症に伴う間質の纖維化や冠動脈周囲の纖維化などの炎症を伴う纖維性組織の増殖を抑制することができる。なお、本明細書において用いられるこれらの対象疾患に関する用語（例えば血管性疾患、心肥大症、又は纖維化など）はいかなる意味においても限定的に解釈してはならず、最も広義に解釈する必要がある。

本発明の医薬としては、有効成分であるレチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれる物質及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる1種又は2種以上の物質をそのまま投与してもよいが、好ましくは、上記の物質の1種又は2種以上と製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で投与することができる。また、上記の医薬組成物にさらに他の医薬の有効成分の1種又は2種以上を配合して、いわゆる合剤の形態の医薬組成物として用いることもできる。製剤用添加物の種類は特に限定されないが、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を挙げることができる。

本発明の医薬は経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与に適する医薬用組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、及びシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する医薬組成物と

しては、例えば、注射剤、点滴剤、座剤、吸入剤、経皮吸収剤、又は経粘膜吸収剤等を挙げることができる。本発明の医薬はアンギオテンシンII受容体アンタゴニスト、カルシウム拮抗剤、エース阻害剤、抗高コレステロール薬、あるいはその他の循環器系薬剤とともに用いることもできる。本発明の医薬の投与量は対象疾患の種類、患者の年齢、体重、疾患の重篤度、有効成分の種類などに応じて適宜選択可能であるが、例えば有効成分としてAm 80を経口的に投与する場合には成人一日あたり0.1～30mg程度である。

本発明により提供される血管内ステント又は血管内バルーンカテーテルは、本発明の医薬の有効成分である上記の物質を血中に放出することができ、その結果、血管内ステントの留置又は血管内バルーンカテーテルによる施術の際に生じる血管内の物理的傷害に起因する肉芽形成を抑制し、かつ傷害血管の新生内膜に対して増殖促進作用を発揮できる。

ステントを形成する基材の種類は特に限定されないが、通常はステンレス(SUS316、SUS304)、ニチノール(Ni-Ti合金)、タンタルなどの金属材料や高分子材料を用いることができ、生分解性の高分子材料を用いることもできる。高分子材料としては、血液適合性を有しており、かつ血液には溶解しないものであれば、その種類は特に限定されない。本発明のステントの製造方法は特に限定されないが、例えば、ステント基材が金属の場合にはステント基材の表面に本発明の医薬を含む高分子被覆層を設けることができ、ステント基材が高分子材料である場合には高分子材料の成型に際して本発明の医薬を配合するか、あるいはステント基材の表面に本発明の医薬を含む高分子被覆層を設けることができる。

被覆層を形成する高分子の種類は血液適合性を有しており、かつ血液には溶解しないものであれば、その種類は特に限定されないが、例えば、ポリエステル系エラストマー、ポリアミド系エラストマー、ポリウレタン系エラストマー、(メタ)アクリル酸エステル系重合体、ポリ酢酸ビニル、ポリ(エチレン-ビニルアルコール)共重合体などを用いることができる。ステントの拡張に応答可能なコンプ

ライアンスを有している高分子材料がより望ましい。

被覆溶液中の上記有効成分の濃度及び上記高分子材料の濃度は、被覆層表面からの上記物質の溶出量(速度)、ステントの形状等の要件によって適宜選択することが可能であるが、本発明の医薬の有効性を一定期間以上確保できる程度の徐放性を有するようにステントを設計することが望ましい。一般的には、局所での有効成分の濃度が $10 \mu\text{m} \sim 1 \text{nM}$ になるように設計することが望ましい。

上記に説明したステントの製造方法や徐放化のための手段はステントや人工臓器などの技術分野の当業者に周知かつ慣用である。例えば、再狭窄の予防のための薬剤溶出性ステントについては上妻の総説があり (Kozuma, K., Coronary Intervention, Vol. 1, pp. 58-62)、その他、Catheterization and Cardiovascular Interventions, Vol. 55, pp. 409-417, 2002; New England Journal of Medicine, Vol. 346, 1770-1771 and 177301780, 2002; WO 02/064065 などに具体的な薬剤溶出性ステントが記載されている。これらの刊行物及びそこに引用された刊行物の開示のすべてを参照として本明細書の開示に含める。当業者は、これらの刊行物を参照することにより、本発明の血管内ステントを容易に製造することが可能である。また、本発明の血管内バルーンカテーテルも、これらの公知技術を適宜応用することによって容易に製造することができる。

実施例

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例により限定されることはない。

例1：内皮細胞および平滑筋細胞の増殖への効果

ラット大動脈平滑筋細胞とヒト臍帯動脈内皮細胞を 10% ウシ胎仔血清存在下に培養し、各種濃度の Am80 を添加し 24 時間後に BrdU を培養液に加え、4 時間の間の BrdU 取り込み能を測定した。Am80 無添加での BrdU 取り込み率に対する各濃度での値を表にした。BrdU 取り込み能は増殖と比例したDNA合成能をあらわす。

表 1

細胞	Am80 濃度				
	0 μ M	0.3 μ M	1 μ M	3 μ M	10 μ M
内皮細胞	100.0	95.1	109.4	104.0	102.1
平滑筋細胞	100.0	95.5	78.5	74.4	68.8

例 2：大腿動脈カフ傷害モデルでの血管外膜、新生内膜肥厚

野生型マウス (129SVxC57BL6) 大腿動脈のポリエチレンチューブカフを留置し傷害した。Am80 を経口的に 5mg/kg/day で投与し、5 週間後に傷害部の外観と断面の評価をした。チューブカフ内大腿動脈の新生内膜と カフ周囲の肉芽組織の面積を計測した。その結果、薬剤非投与のマウスではポリエチレンカフを縛るために用いた結搾糸が見えないほどに肉芽組織の形成が著明であるのに対して、処置群では肉芽形成が顕著に抑えられていた。数値による評価の結果を表 2 に示す。コントロール (薬剤無投与) のマウスに比べて Am80 投与マウスでは新生内膜及び肉芽組織の形成が大幅に減少していた。

表 2

	コントロールマウス	Am80 投与マウス
新生内膜	0.0117 mm^2	0.0019 mm^2
肉芽組織	1.08 mm^2	0.44 mm^2

心血管系リモデリングにおいては障害に対し血管壁で種々の増殖因子が誘導されることが知られている。その中でも傷害血管の新生内膜に強く発現する Zn フィンガー型転写因子 KLF5/BTEB2 のヘテロノックアウトマウス (KLF5/BTEB2 +/- マウス) を用いて新生内膜の増殖がレチノイド作用による効果であるか否かを確

認した。このノックアウトマウスでは肥厚部の面積が極端に減少しており、肉芽形成が抑制されている。このモデルマウスにレチノイドアンタゴニスト L E 1 3 5 (レチノイドに対して抑制的に作用する物質) を投与したところ肉芽形成が強く認められた。この結果から、本発明の医薬が新生内膜の増殖を抑制し、同時に肉芽形成を抑制していることが明らかである。

例3：ステント後の再狭窄抑制効果

ウサギ総腸骨動脈の内径を血管内エコー (IVUS) によって計測し、バルーンを内径の 1-1.1 倍に拡張し、ステントを留置した。留置後に再び IVUS によって内径を測定し、内径の変化が 1-1.1 倍となっていることと、ステントが正確に留置されていることを確認した。コントロール群、Am80 投与群の各々に関して各 6 羽のウサギを用いた。ウサギに 1 mg/kg の Am80 を連日経口投与し、ステント留置後 4 週間でステント留置部位の動脈を採取・固定し、組織像を検討した。ステント内の近位部、中間部、遠位部の 3 か所に関して連続切片を作成し、中膜と内膜の面積を計測した。結果を第 1 図に示す。Am80 投与群で有意に内膜／中膜比が減少していた ($p<0.05$) 。

例4：心肥大抑制

マウスにアンギオテンシン II 3.2mg/kg/day を 2 週間浸透圧ポンプを用いて投与して心肥大モデルを作成した。2 週間後には心臓の肥大と間質の纖維化及び冠動脈周囲の纖維化が認められた。同様にしてアンギオテンシン II と Am80 (5 mg/kg/day) を 2 週間投与したマウスではこれらの病態の発生が顕著に抑えられた。

表3

	コントロールマウス	Am80 投与マウス
心重量/体重量	5.65±0.195 mg/g	4.78±0.170 mg/g

産業上の利用可能性

本発明の医薬は、動脈硬化症、脳血管障害、及び血管内の物理的損傷に起因する血管疾患などの血管性疾患や心肥大症の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。

請求の範囲

1. 血管性疾患の予防及び／又は治療のための医薬であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれ、かつ血管内皮細胞に対しては実質的に増殖抑制作用を有さず、血管平滑筋細胞に対しては実質的に増殖抑制作用を有する物質を有効成分として含む医薬。
2. 血管性疾患が動脈硬化症、脳血管障害、及び血管内の物理的損傷に起因する血管疾患からなる群から選ばれる請求の範囲第1項に記載の医薬。
3. 血管内の物理的損傷に起因する血管疾患が血管内ステントを用いた経皮的冠状動脈血管形成術後の血管再狭窄及び／又は再閉塞である請求の範囲第2項に記載の医薬。
4. 血中に徐放可能な形態で血管内ステント又はバルーンカテーテルに含有される請求の範囲第3項に記載の医薬。
5. 有効成分である物質が4-[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]安息香酸若しくはその塩、または4-[[[3, 5-ビス(トリメチルシリル)フェニル]カルボニル]アミノ]安息香酸若しくはその塩である請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載の医薬。
6. 血管内の物理的傷害に起因する肉芽形成の抑制のための医薬であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬。
7. 上記物質が傷害血管の新生内膜に対して実質的に増殖抑制作用を有する請求の範囲第6項に記載の医薬。
8. 血管内の物理的傷害における新生内膜の増殖抑制のための医薬であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬。
9. 心肥大症の予防及び／又は治療のための医薬であって、レチノイド及びレチ

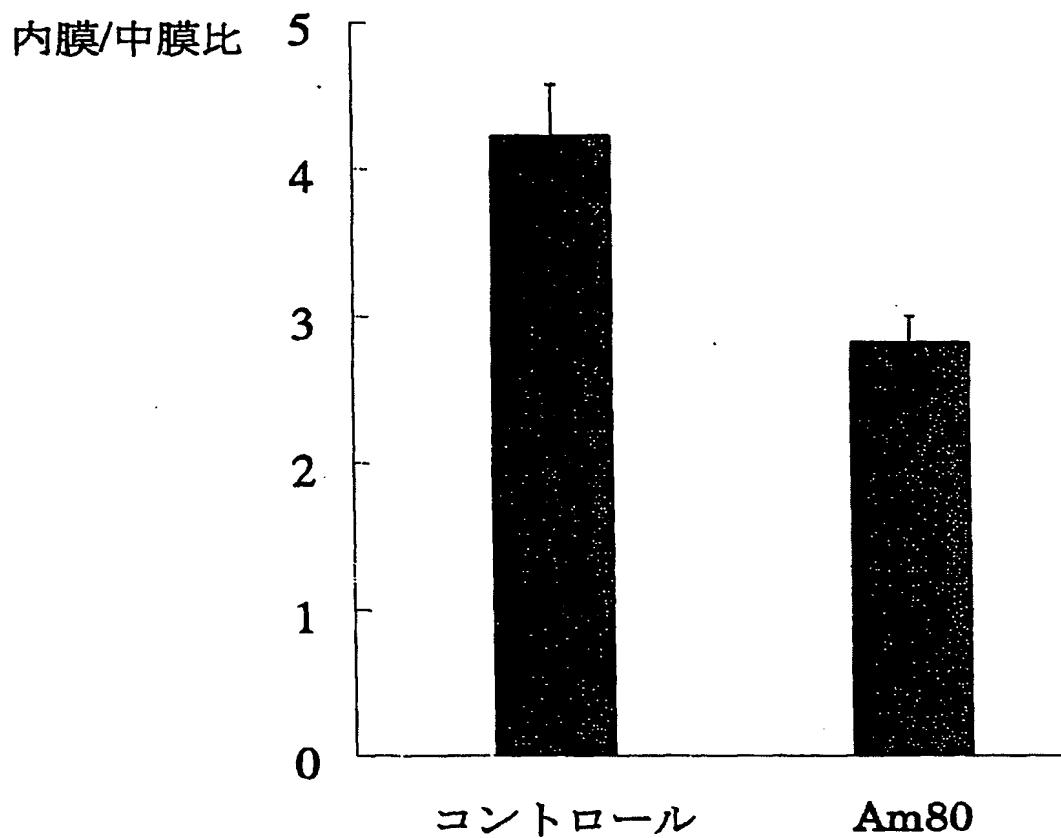
ノイド作用調節剤からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬。

10. 心肥大症における纖維化の抑制のための医薬であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬。

11. 有効成分である物質が4-[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]安息香酸若しくはその塩、または4-[[[3, 5-ビス(トリメチルシリル)フェニル]カルボニル]アミノ]安息香酸若しくはその塩である請求の範囲第6項ないし第10項のいずれか1項に記載の医薬。

12. 請求の範囲第6項ないし第8項のいずれか1項に記載の医薬を血中に徐放可能な形態で含有する血管内ステント又は血管内バルーンカテーテル。

第1図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/05084

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/27, 31/695, A61P9/00, 9/10, 9/14, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/27, 31/695, A61P9/00, 9/10, 9/14, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95/03036 A1 (ANGIOGENESIS TECHNOLOGIES, INC.), 02 February, 1995 (02.02.95), Claims 3, 18 & CA 2167268 A & AU 693797 B2 & EP 706376 B1 & JP 09-503488 A & EP 797988 A3 & EP 1155689 A2 & EP 1155690 A2 & EP 1155691 A2 & EP 1159974 A1 & EP 1159975 A3 & JP 2002-326930 A & US 5886026 A & NO 9600226 A & US 2002/165265 A	1-4, 6-8, 12 5
Y	& AU 9471192 A & EP 706376 A1 & CN 1130866 A & EP 797988 A2 & ES 2106553 T3 & EP 1155689 A3 & EP 1155690 A3 & EP 1155691 A3 & EP 1159975 A2 & RU 2180844 C2 & US 5716981 A & US 5994341 A & NZ 329193 A & AU 9869911 A	

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
06 June, 2003 (06.06.03)Date of mailing of the international search report
08 July, 2003 (08.07.03)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/05084

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& AU 728873 B & US 6506411 B2 & US 6544544 B2 & US 2003/004209 A	
X	WO 00/010552 A2 (Global Vascular Concepts, Inc.), 02 March, 2000 (02.03.00), Claims 4, 5	1-4, 6-8, 12
Y	& WO 00/010552 A3 & AU 9956871 A	5
X	WO 01/034132 A2 (PHARMACIA CORP.), 17 May, 2001 (17.05.01), Claim 68	1-4, 6-8, 12
Y	& WO 01/034132 A3 & EP 1227804 A2 & JP 2003-513913 A	5
X	HAXSEN V., "Retinoids inhibit the actions of angiotensin II on vascular smooth muscle cells.", CIRCULATION RESEARCH, (2001), Vol.88, No.6, pages 637 to 644	1
Y	KAGETIKA H., "Retinobenzoic Acids. 1. Structure-Activity Relationships of Aromatic Amides with Retinoidal Activity", J. Med.Chem., 1988, Vol.31, No.11, pages 2182 to 2192	5, 11
Y	MURAKAMI, K., "Inhibition of angiogenesis and intrahepatic growth of colon cancer by TAC-101", Clinical Cancer Research, (1999), Vol.5, No.9, pages 2304 to 2310	5, 11
X	ZHOU M.D., "Retinoid-dependent pathways suppress myocardial cell hypertrophy.", Rroc.Natl.Acad. Sci.USA, (1995), Vol.92, No.16, pages 7391 to 7395	9, 10
Y		11
X	JP 2002-095756 A (Terumo Corp.), 02 April, 2002 (02.04.02), Claims 9, 19; columns 15 to 16 (Family: none)	12
X	JP 10-265381 A (Sankyo Co., Ltd.), 06 October, 1998 (06.10.98), Column 2, illustrative compound 324; column 27, lines 47 to 50 (Family: none)	12
P, X	STREB J.W., "Retinoids: Pleiotropic agents of therapy for vascular diseases?", Current Drug Targets-Cardiovascular and Haematological Disorders, 2003, Vol.3, No.1, pages 31 to 57	1-8, 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/05084

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	SHINDO, T., "Kruppel-like zinc-finger transcription factor KLF5/BTEB2 is a target for angiotensin II signaling and an essential regulator of cardiovascular remodeling", <i>Nature Medicine</i> , 2002, Vol.8, No.8, pages 856 to 863	9-11
P, X P, Y	JP 2002-320629 A (Terumo Corp.), 05 November, 2002 (05.11.02), Columns 1 to 2 (Family: none)	1-4, 6-8, 12 5
P, X P, Y	JP 2003-033439 A (Terumo Corp.), 04 February, 2003 (04.02.03), Column 8 (Family: none)	1-4, 6-8, 12 5
P, Y	JP 2003-93520 A (Terumo Corp.), 02 April, 2003 (02.04.03), Columns 1 to 2 (Family: none)	12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP03/05084

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(See extra sheet.)

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/05084

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

The inventions as set forth in claims 1 to 8 and 11 relate to drugs for preventing and/or treating vascular diseases which contain as the active ingredient a retinoid or a substance controlling the retinoid's functions.

The inventions as set forth in claims 9 and 10 relate to drugs for preventing or treating megalocardia which contain as the active ingredient a retinoid or a substance controlling the retinoid's functions.

The invention as set forth in claim 12 relates to an intravascular stent or an intravascular balloon catheter which contains as the active ingredient a retinoid or a substance controlling the retinoid's functions.

The matter common to claims 1 to 12 resides in drugs which contain as the active ingredient a retinoid or a substance controlling the retinoid's functions. However, it is out to be not novel because of having been disclosed in documents (see document 1: WO 95/03036 A1, document 2: WO 00/010552 A2, etc.).

Consequently, drugs which contain as the active ingredient a retinoid or a substance controlling the retinoid's functions fall within the category of prior art and, therefore, this common matter cannot be considered as a special technical feature.

Since there is no other matter common to all claims which can be regarded as a special technical feature, this application has 3 groups of inventions.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' A61K45/00, 31/27, 31/695, A61P9/00, 9/10, 9/14, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' A61K45/00, 31/27, 31/695, A61P9/00, 9/10, 9/14, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 95/03036 A1 (ANGIOGENESIS TECHNOLOGIES, INC.) 1995.02.02 claim3, 18 & CA 2167268 A & AU 9471192 A & AU 693797 B2 & EP 706376 A1 & EP 706376 B1 & CN 1130866 A & JP 09-503488 A & EP 797988 A2 & EP 797988 A3 & ES 2106553 T3 & EP 1155689 A2 & EP 1155689 A3 & EP 1155690 A2 & EP 1155690 A3 & EP 1155691 A2 & EP 1155691 A3 & EP 1159974 A1 & EP 1159975 A2 & EP 1159975 A3 & RU 2180844 C2 & JP 2002-326930 A & US 5716981 A & US 5886026 A & US 5994341 A & NO 9600226 A & NZ 329193 A & US 2002/165265 A & AU 9869911 A & AU 728873 B & US 2002/164377 A & US 650641 1 B2 & US 2003/003094 A & US 6544544 B2 & US 2002/119202 A & US 2003/004209 A	1-4, 6-8, 12
Y		5

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.06.03

国際調査報告の発送日

08.07.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世

4 P 9837



電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	WO 00/010552 A2 (Global Vascular Concepts, Inc.) 2000. 03. 02 claim1, 4, 5	1-4, 6-8, 12
Y	& WO 00/010552 A3 & AU 9956871 A	5
X	WO 01/034132 A2 (PHARMACIA CORPORATION) 2001. 05. 17 claim1, 68 & WO 01/03	1-4, 6-8, 12
Y	4132 A3 & EP 1227804 A2 & JP 2003-513913 A	5
X	HAXSEN V., "Retinoids inhibit the actions of angiotensin II on vascular smooth muscle cells." CIRCULATION RESEARCH, (2001), Vol. 88, No. 6, pp. 637-644	1
Y	KAGETIKA H., "Retinobenzoic Acids. 1. Structure-Activity Relationship of Aromatic Amides with Retinoidal Activity", J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, No. 11, pp. 2182-2192	5, 11
Y	MURAKAMI, K., "Inhibition of angiogenesis and intrahepatic growth of colon cancer by TAC-101" Clinical Cancer Research, (1999), VOL. 5, NO. 9, pp. 2304-2310	5, 11
X	ZHOU M. D., "Retinoid-dependent pathways suppress myocardial cell hypertrophy." Proc Natl Acad Sci USA, (1995), VOL. 92, NO. 16, pp. 7391-73	9, 10
Y	95	11
X	JP 2002-095756 A (テルモ株式会社) 2002. 04. 02 (ファミリーなし) 請求項9, 19及び第15-16欄	12
X	JP 10-265381 A (三共株式会社) 1998. 10. 06 (ファミリーなし) 第2欄, 例示化合物324, 第27欄第47-50行	12
PX	STREB J. W., "Retinoids: Pleiotropic agents of therapy for vascular diseases?" Current Drug Targets - Cardiovascular and Haematological Disorders, 2003, Vol. 3, No. 1, pp. 31-57	1-8, 12
PX	SHINDO, T., "Krueppel-like zinc-finger transcription factor KLF5/BTEB2 is a target for angiotensin II signaling and an essential regulator of cardiovascular remodeling", Nature Medicine, 2002, Vol. 8, No. 8, p. 856-863	9-11
PX	JP 2002-320629 A (テルモ株式会社) 2002. 11. 05 (ファミリーなし) 第1-2欄	1-4, 6-8, 12
PY		5
PX	JP 2003-033439 A (テルモ株式会社) 2003. 02. 04 (ファミリーなし) 第8欄	1-4, 6-8, 12
PY		5
PX	JP 2003-93520 A (テルモ株式会社) 2003. 04. 02 (ファミリーなし) 第1-2欄	12

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

特別ページ参照。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲 1-8 及び 1-1 に記載された発明は、血管性疾患の予防及び/又は治療のためのレチノイド又はレチノイド作用調節剤を有効成分として含む医薬に係るものである。

請求の範囲 9 及び 1-0 に記載された発明は、心肥大症の予防及び/又は治療のためのレチノイド又はレチノイド作用調節剤を有効成分として含む医薬に係るものである。

請求項の範囲 1-2 に記載された発明は、レチノイド又はレチノイド作用調節剤を有効成分として含む医薬を含有する血管内ステント又は血管内バルーンカテーテルに係るものである。

請求の範囲 1-1-2 に共通の事項は、レチノイド又はレチノイド作用調節剤を有効成分として含む医薬であるが、これは文献に開示されており、新規ではないことが明らかとなった（文献 1 WO 95/03036 A1、文献 2 WO 00/010552 A2 等参照）。

結果として、レチノイド又はレチノイド作用調節剤を有効成分として含む医薬は先行技術の域を出ないから、この共通事項は特別な技術的特徴であるとは認められない。

また、請求の範囲全てに共通の事項であって、特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項は存在しないので、本出願に含まれる発明の数は 3 である。